

© БЕЛЯЕВА Л.Е., ФЕДЧЕНКО А.Н., ЛАЗУКО С.С., ЛИГЕЦКАЯ И.В., ОРЕХОВА Н.И., 2016

DOI: <https://doi.org/10.22263/2312-4156.2016.5.44>**ПОЛОВЫЕ ОСОБЕННОСТИ НАРУШЕНИЙ ТОНУСА СОСУДОВ СЕРДЦА И ЕГО СОКРАТИТЕЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ У ПОТОМСТВА КРЫС, ПЕРЕНЕСШИХ ХРОНИЧЕСКИЙ СТРЕСС ВО ВРЕМЯ БЕРЕМЕННОСТИ****БЕЛЯЕВА Л.Е., ФЕДЧЕНКО А.Н., ЛАЗУКО С.С., ЛИГЕЦКАЯ И.В., ОРЕХОВА Н.И.**

Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет, г.Витебск, Республика Беларусь

Вестник ВГМУ. – 2016. – Том 15, №5. – С. 44-51.

**GENDER PECULIARITIES OF CORONARY VESSELS TONE AND CARDIAC CONTRACTILITY DISORDERS IN THE OFFSPRING OF RATS WHICH UNDERWENT CHRONIC STRESS DURING THEIR PREGNANCY****BELYAEVA L.E., FEDCHENKO A.N., LAZUKO S.S., LIGETSKAYA I.V., OREKHOVA N.I.**

Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Vitebsk, Republic of Belarus

Vestnik VGMU. 2016;15(5):44-51.

**Резюме.**

Цель – изучить тонус сосудов сердца и его сократительную активность на препарате сердец, изолированных по методу Лангендорфа, выделенных у 3-месячных крыс, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности.

Материал и методы. Эксперименты выполнены на 20 белых беспородных крысах массой 200-250 г и их 3-месячном потомстве (n=37). Беременных крыс подвергали хроническому стрессу, сочетая лишение пищи в течение суток при обеспечении свободного доступа крыс к воде, иммобилизацию в пластиковом пенале, заполненном водой комнатной температуры, и контакт крыс с экскрементами кошек для имитации присутствия хищника. Тонус сосудов сердца и его сократительную активность у 3-месячного потомства исследовали на препарате сердца, изолированного по методу Лангендорфа, перфузируемого раствором Кребса-Хензелята стандартного состава и сокращающегося в изометрическом режиме в условиях постоянного потока.

Результаты. Хронический стресс, перенесенный крысами во время беременности, способствовал снижению прироста коронарного перфузионного давления при увеличении объемной скорости коронарного потока от 8 до 10 мл/мин и от 10 до 15 мл/мин на 14% и 23%, соответственно в изолированных сердцах 3-месячного потомства-самцов. Величины развиваемого внутрижелудочкового давления в сердцах самцов, матери которых перенесли хронический стресс во время беременности, были в среднем на 26% меньше таковых, зарегистрированных в сердцах самцов, родившихся у крыс контрольной группы. Скорость сокращения и расслабления миокарда изолированного сердца самцов, матери которых подвергались стрессу во время беременности, была снижена при объемной скорости коронарного потока, составлявшей 8 мл/мин., в одинаковой степени – на 38%.

Заключение. Хронический стресс, воздействующий на организм беременных крыс, способствует снижению тонуса коронарных сосудов, снижению развиваемого внутрижелудочкового давления и уменьшению скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка в изолированных сердцах их 3-месячного потомства самцов, но не самок. Выявленные изменения могут способствовать поражению сердечно-сосудистой системы у такого потомства-самцов.

*Ключевые слова:* хронический стресс, половозрелое потомство, тонус коронарных сосудов, сократительная функция сердца.

**Abstract.**

Objectives. To estimate the coronary vessels tone and cardiac contractility of isolated by Langendorff method

hearts received from 3-month offspring born from rats which underwent chronic stress during their pregnancy. Material and methods. Experiments were performed on 20 white mongrel *Rattus Muridae* weighing 200-250 g and their 3-month offspring (n=37). Pregnant rats were exposed to chronic stress combining food deprivation during one day with the provision of free access to water, immobilization in the plastic box filled with water of room temperature, and contact with *Felis excrements* to imitate a predator presence. Coronary vessels tone and cardiac contractility of their 3-month offspring were studied on the isolated by Langendorff method and isometrically contracted heart which was perfused with standard Krebs-Henseleit solution at the constant coronary flow.

Results. Chronic stress during pregnancy contributed to a decrease of the incremental growth of the coronary perfusion pressure on increasing the coronary flow from 8 to 10 ml/min. and from 10 to 15 ml/min by 14% and 23%, respectively, in the hearts of 3-month male offspring. Left ventricular pressure in isolated hearts from 3-month male rats, whose mothers experienced stress during pregnancy, was on an average by 26% lower than that in the control male offspring. Velocity of the myocardium contraction and relaxation of hearts isolated from male offspring, whose mothers underwent stress during pregnancy, was decreased to the same extent (by 38%) at the coronary flow amounting to 8 ml/min.

Conclusions. Chronic stress exerting influence on the pregnant rats contributes to a decrease of coronary vessels tone and left ventricular pressure, reduction in velocity of the myocardial contraction and relaxation in hearts isolated from male, but not female 3-month offspring. The documented changes may promote the cardiovascular system damage in such male offspring.

*Key words: chronic stress, mature offspring, coronary vessels tone, myocardial contractility.*

Результаты экспериментальных и клинических исследований, выполненных в последние десятилетия, свидетельствуют о том, что действие различных патогенных факторов на материнский организм сопровождается нарушениями формирования сердца и сосудов плода. Эти нарушения характеризуются изменениями соотношения между клеточными и стромальными элементами в миокарде и в сосудистой стенке, нарушениями количества рецепторов к гормонам и биологически активным веществам, разнообразными изменениями внутриклеточных сигнальных путей и др. [1, 2, 3]. Подобные изменения на молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом и органном уровнях создают предпосылки для формирования высокой уязвимости сердечно-сосудистой системы такого потомства при предъявлении повышенных требований к этой системе в условиях действия различных стрессоров уже в постнатальном периоде. Повышенная уязвимость сердечно-сосудистой системы такого потомства к действию патогенов объясняет, в частности, большую распространенность артериальной гипертензии и ее осложнений у взрослых индивидуумов, родившихся у матерей, беременность которых протекала в неблагоприятных условиях [4, 5]. Последствия действия стрессоров на организм беременных на популяционном уровне могут проявляться в виде более высокой заболеваемости и смер-

ности, что имеет не только отрицательные медицинские, но и социальные последствия. В связи с вышеизложенным, особый интерес представляет изучение «следов», оставляемых стрессорами, действующими на организм беременных, на механизмы регуляции тонуса сосудов сердца и его сократительной активности у взрослого потомства. Полученные данные, во-первых, расширят представления о пренатальном программировании развития заболеваний сердечно-сосудистой системы, и, во-вторых, позволят разработать новые подходы к предупреждению и коррекции таких заболеваний у потомства, родившегося у матерей, испытывавших действие стрессоров во время беременности.

Цель работы – изучить тонус сосудов сердца и его сократительную активность на препарате сердец, изолированных по методу Лангендорфа, выделенных у 3-месячных крыс, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности.

### Материал и методы

Эксперименты на животных проводились в соответствии с требованиями Женевской конвенции «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990). Для получения потомства в клетки в соотношении 1:1 были высажены 4-месячные самки

и самцы *Rattus Muridae*, находящихся в стандартных условиях вивария и получающих стандартный рацион питания. После наступления беременности, о чем косвенно свидетельствовало обнаружение сперматозоидов во влагалищном мазке самки, самцы были отсажены, а из самок методом случайного выбора сформировали группы «контроль» и «стресс» (по 10 крыс в каждой). Для моделирования хронического стресса [6] во 2-й, 9-й и 16-й дни беременности крыс лишали пищи в течение суток, обеспечивая свободный доступ к воде; в 4-й и 11-й дни их фиксировали в вертикальном положении в пластиковом пенале, заполненном водой ( $t=23\pm 2^\circ\text{C}$ ), до уровня шеи, в течение 20 минут; в 6-й и 13-й дни беременности имитировали присутствие хищника (контакт с экскрементами *Felis* в течение одних суток). Тонус коронарных сосудов и сократительную функцию миокарда 3-месячного потомства изучали на препаратах сердец крыс, изолированных по методу Лангендорфа. Сердца перфузировали раствором Кребса-Хензелейта стандартного состава, насыщенным карбогеном (95%  $\text{O}_2$  и 5%  $\text{CO}_2$ ), при объемной скорости коронарного потока (ОСКП), составлявшей 6, 8, 10 и 15 мл/мин, используя установку для перфузии изолированного сердца мелких лабораторных животных ИН-SR типа 844/1 (HSE-НА, ФРГ), оборудованную датчиками для измерения аортального и развиваемого внутрижелудочкового давления (Isotec pressure transducer). Датчики были соединены с модулями для измерения давления ТАМ-А, HSE-НА. Компьютерную регистрацию и обработку измеряемых показателей осуществляли с помощью программы ACAD (HSE, ФРГ). Сердца сокращались в постоянном ритме с частотой 240 в минуту при подаче импульсов от электростимулятора С тип - 224 (HSE-НА, ФРГ). По истечении 15 мин., необходимых для стабилизации работы сердец, регистрировали коронарное перфузионное давление (КПД) и рассчитывали силовые и скоростные показатели его работы (развиваемое внутрижелудочковое давление – РВД, скорость сокращения и расслабления миокарда левого желудочка). Статистическую обработку цифровых данных, представленных в виде Ме (15%; 85%), проводили с помощью программы «Statistica 10.0», с использованием U-критерия Манна-Уитни. Различия цифровых показателей считали ста-

тистически значимыми при  $p<0,05$ .

## Результаты

В сердцах 3-месячных крыс-самок, родившихся у животных, не подвергавшихся стрессу (группа «потомство-контроль самки»), ступенчатое повышение ОСКП приводило к закономерному увеличению коронарного перфузионного давления на 31% – при увеличении ОСКП от 6 до 8 мл/мин, на 37% – при ее увеличении от 8 до 10 мл/мин, и на 90% при увеличении ОСКП от 10 до 15 мл/мин, что свидетельствует о повышении тонуса сосудов сердца в ответ на увеличение растягивающего коронарные сосуды перфузионного давления. Сходная динамика прироста КПД в ответ на увеличение ОСКП была зарегистрирована и в сердцах половозрелых самцов, родившихся у контрольных самок (табл. 1). Половые отличия показателей РВД, а также скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка (dLVPdt max и dLVPdt min, соответственно) изолированных сердец самок и самцов-потомства контрольных крыс также не были выявлены.

В сердцах крыс-самок, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности (группа «потомство-стресс самки»), динамика изменения КПД при увеличении ОСКП и степень прироста КПД не отличались от контрольной группы животных. В сердцах крыс группы «потомство-стресс самки» развиваемое внутрижелудочковое давление, равно как dLVPdt max и dLVPdt min при всех изучаемых уровнях ОСКП, статистически значимо не отличались от соответствующих показателей сократительной функции миокарда изолированных сердец крыс группы «потомство-контроль самки».

В изолированных сердцах крыс группы «потомство-стресс самцы» наблюдалось снижение прироста коронарного перфузионного давления при увеличении ОСКП от 8 до 10 мл/мин. и от 10 до 15 мл/мин. на 14% и 23%, соответственно ( $p<0,05$ , по сравнению с КПД в сердцах крыс группы «потомство-контроль самцы»). Более того, в изолированных сердцах потомства-самцов, матери которых подвергались хроническому стрессу во время беременности, КПД при всех изучаемых уровнях ОСКП было достоверно ниже, чем в серд-

Таблица 1 – Коронарное перфузионное давление и показатели сократительной функции миокарда 3-месячного потомства крыс, перенесших хронический стресс во время беременности

Показатели	ОСКП, мл/мин	Группы животных			
		Потомство «контроль»		Потомство «стресс»	
		♀ (n=10)	♂ (n=6)	♀ (n=10)	♂ (n=11)
КПД, мм рт. ст.	6	35,55 (25,50; 50,00)	29,95 (26,30; 49,90)	37,90 (28,20; 47,70)	29,90 (23,00; 37,10)**
	8	46,50 (32,20; 55,50)	41,50 (35,10; 62,30)	46,20 (36,90; 64,60)	37,50 (30,30; 46,10)**
	10	63,75 (38,70; 77,50)	55,15 (46,00; 79,40)	59,10 (47,00; 80,40)	47,70 (39,50; 53,30)*, **
	15	122,35 (71,70; 130,10)	100,30 (65,20; 144,40)	98,65 (78,10; 120,40)	66,80 (58,80; 108,20)*, **
РВД, мм рт. ст.	6	35,15 (17,10; 58,00)	50,40 (35,60; 69,40)	34,40 (26,90; 44,90)	32,00 (21,10; 45,60)*
	8	54,75 (19,60; 73,20)	75,80 (53,30; 104,00)	49,10 (36,10; 58,40)	42,90 (35,70; 55,30)*
	10	64,05 (28,80; 90,40)	76,95 (63,20; 132,00)	67,70 (42,70; 92,30)	53,20 (47,40; 73,00)*
	15	85,70 (55,70; 94,30)	100,75 (71,00; 143,90)	81,80 (63,10; 109,00)	74,00 (66,80; 107,80)
dLVPdt max, мм рт. ст.×с <sup>-1</sup>	6	948,50 (555,00; 1804,00)	1010,00 (740,00; 1511,00)	946,50 (864,00; 1912,00)	1002,00 (718,00; 1379,00)
	8	1226,00 (586,00; 2113,00)	1835,00 (1233,00; 2375,00)	1187,50 (956,00; 2020,00)	1141,00 (956,00; 1588,00) *
	10	1557,50 (833,00; 2406,00)	2205,00 (1079,00; 4025,00)	1603,50 (1249,00; 2344,00)	1419,00 (1280,00; 2976,00)
	15	1642,00 (879,00; 3069,00)	2613,50 (1555,00; 4377,00)	1819,50 (1588,00; 2606,00)	1820,00 (1604,00; 3514,00)
dLVPdt min, мм рт. ст.×с <sup>-1</sup>	6	539,50 (401,00; 1018,00)	655,00 (555,00; 956,00)	655,50 (609,00; 895,00)	586,00 (540,00; 941,00)
	8	821,00 (493,00; 1434,00)	1079,50 (756,00; 1388,00)	894,50 (586,00; 1164,00)	663,00 (586,00; 1079,00) *
	10	1195,00 (540,00; 1588,00)	1318,00 (663,00; 1866,00)	1118,00 (833,00; 1635,00)	833,00 (756,00; 2020,00)
	15	1186,50 (740,00; 1881,00)	1734,50 (970,00; 2005,00)	1233,50 (971,00; 1681,00)	1172,00 (1091,00; 2020,00)

Примечание: \* –  $p < 0,05$  сравнение с группой «потомство-контроль самцы», \*\* –  $p < 0,05$  сравнение с группой «потомство-стресс самки».

цах крыс группы «потомство-стресс самки» в среднем на 23%. Величины развиваемого внутрижелудочкового давления в сердцах самцов, матери которых перенесли хронический стресс во время беременности, были в среднем на 26% меньше значений РВД в группе «потомство-контроль самцы» при ОСКП 6, 8 и 10 мл/мин (Табл.). Скорость сокращения и расслабления миокарда изолированного сердца самцов, матери которых подвергались стрессу во время беременности, была снижена при ОСКП 8 мл/мин. в одинаковой степени – на 38% ( $p < 0,05$ ).

## Обсуждение

Нами было обнаружено, что стойкое воздействие нескольких стрессоров на организм беременных крыс в течение всего периода беременности сопровождается нарушениями тонуса сосудов сердца и его сократительной активности у половозрелого 3-месячного потомства-самцов, но не самок. Менее выраженная степень прироста коронарного перфузионного давления в ответ на растяжение сосудов сердца увеличивающимся объемом



перфузионной жидкости, выявленная в изолированных сердцах самцов группы «потомство-стресс», по сравнению с таковой в контроле, свидетельствует об ослаблении миогенного тонуса сосудов сердца этих животных. Ранее при перфузии изолированных сердец крыс в изотоническом режиме (сокращающихся без баллончика) нами был установлен факт нарушения ауторегуляторной способности коронарных сосудов половозрелых самцов, матери которых перенесли хронический стресс во время беременности, что проявлялось снижением индекса ауторегуляции на 50,0 и 38,2% при переходе ПД от 80 к 100 мм рт. ст. и от 100 к 120 мм рт. ст., соответственно [7]. Полученные нами данные при перфузии сердец, сокращающихся в изометрическом режиме, подтверждают результаты, опубликованные ранее. Впервые установлено, что сочетанное действие нескольких стрессоров во время беременности вызывает нарушения сократительной функции миокарда потомства-самцов. Выявленные факты снижения развиваемого внутрижелудочкового давления и уменьшения скорости сокращения и расслабления миокарда изолированных сердец крыс-самцов, матери которых перенесли стресс во время беременности, свидетельствуют о достаточно стойких последствиях действия неблагоприятных факторов во время беременности у потомства. Повидимому, именно наличием таких «следов» объясняется факт развития «постстрессорной кардиомиопатии» после острого 2-кратного 2-часового иммобилизационного стресса у потомства-самцов крыс, матери которых подвергались комбинированному стрессу во время беременности (в виде ежедневных подкожных инъекций физиологического раствора и ежедневных перемещений в другие клетки с 14-го по 21-й день беременности) [8]. Однако, в отличие от этого исследования, постнатальный период потомства, матери которых подвергались стрессу в нашем эксперименте, протекал без особенностей. Снижение показателей dLVPdt max и dLVPdt min, характеризующих скорость сокращения и расслабления миокарда левого желудочка, соответственно, в изолированных сердцах самцов группы «потомство-стресс» указывает на наличие признаков как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда. Доказано, что у плодов с синдромом задержки внутриутроб-

ного развития, сформировавшимся в результате различных причин, выявляются признаки систолической дисфункции миокарда [9]. В свою очередь, систолическая дисфункция миокарда может неизбежно прогрессировать при предъявлении повышенных требований к сердечно-сосудистой системе, что имеет место, в частности, при стойком повышении артериального давления, которое было выявлено нами ранее у крыс, перенесших пренатальный стресс [10]. Диастолическая дисфункция миокарда в этих условиях не менее опасна, так как потенциально способна привести к развитию диастолической сердечной недостаточности (т.н. сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса), нарушению кровоснабжения субэндокардиальных слоев миокарда и прогрессированию ремоделирования миокарда [11]. Доказано, что даже при отсутствии признаков сердечной недостаточности диастолическая дисфункция ассоциируется с увеличением смертности [12]. Развитие диастолической дисфункции миокарда левого желудочка у самцов, матери которых перенесли хронический стресс во время беременности, может быть обусловлено двумя взаимосвязанными причинами: во-первых, увеличением жесткости миокарда левого желудочка, и, во-вторых, нарушением обратного захвата ионов кальция саркоплазматическим ретикулумом кардиомиоцитов. Повышение жесткости миокарда левого желудочка у организмов, матери которых испытывали действие неблагоприятных факторов во время беременности (гипоксии, компонентов табачного дыма, высокого содержания поваренной соли в рационе и др.) уже доказано [13, 14, 15] и обусловлено активацией фибробластов в условиях окислительного стресса, а также дисбалансом цитокинов и факторов роста в развивающемся сердце плода. Одной из причин как систолической, так и диастолической дисфункции миокарда левого желудочка самцов, матери которых подвергались действию стрессоров во время беременности, может быть нарушение гомеостаза ионов кальция в кардиомиоцитах вследствие количественных и/или качественных изменений кальциевых каналов кардиомиоцитов. По крайней мере, нарушения функционирования кальциевых каналов высокой проводимости и кальциевых каналов L-типа выявлены в нейронах гиппокампа потомства, матери которо-

го подвергались иммобилизационному стрессу во время беременности [16].

Половые отличия показателей, характеризующих тонус сосудов изолированных сердец и их сократительную активность, выявленные нами ранее, а также в настоящем исследовании можно объяснить следующим. Многочисленные гены в своих промоторных участках имеют сайты для связывания с проникающими в ядро половыми стероидами, и после связывания комплекса гормон/рецептор с соответствующим участком ДНК экспрессия этих генов изменяется. Кроме того, половые стероиды посредством т.н. «негеномных» механизмов способны фосфорилировать протеинкиназы, которые затем взаимодействуют с гистоновыми деацетилазами. В результате изменяется степень ацетилирования белков-гистонов, а, следовательно, и характер экспрессии генов [17]. В силу того, что активность гистоновых деацетилаз неразрывно связана с активностью ДНК-метилтрансфераз, половые стероиды также способны изменять степень метилирования ДНК в области CpG-«островков» и вызывать стойкие, специфические для каждого пола изменения характера экспрессии самых различных генов [18]. Несмотря на то, что точные механизмы полового диморфизма изменений, вызванных пренатальным стрессом, окончательно не изучены, уже сейчас становится понятным, что врачи-педиатры при проведении мероприятий в рамках диспансеризации должны уделять больше внимания мальчикам, матери которых во время беременности испытывали действие неблагоприятных факторов на организм.

### Заключение

Результаты исследования, выполненного нами, позволяют сделать следующий вывод:

Хронический стресс, воздействующий на организм беременных крыс, способствует снижению тонуса коронарных сосудов, снижению развиваемого внутрижелудочкового давления и уменьшению скорости сокращения и расслабления миокарда левого желудочка в изолированных сердцах их 3-месячного потомства самцов, но не самок.

*Исследование выполнено в рамках задания темы ГПНИ Республики Беларусь «Оценить*

*отдаленные последствия пренатального стресса на тонус коронарных сосудов и обоснование способов предупреждения выявленных нарушений».*

### Литература

1. Newborn hypoxia/anoxia inhibits cardiomyocyte proliferation and decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart: role of endothelin-1 / A. N. Paradis [et al.] // PLoS One. – 2015. – Vol. 10, N 2. – P. e0116600.
2. Isocaloric high-protein diet ameliorates systolic blood pressure increase and cardiac remodeling caused by maternal caloric restriction in adult mouse offspring / M. Kawamura [et al.] // Endocr. J. – 2009. – Vol. 56, N 5. – P. 679–689.
3. High-salt diet during pregnancy and angiotensin-related cardiac changes / Y. Ding [et al.] // J. Hypertens. – 2010 Jun. – Vol. 28, N 6. – P. 1290–1297.
4. Palinski, W. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis / W. Palinski, C. Napoli // FASEB J. – 2002 Sep. – Vol. 16, N 11. – P. 1348–1360.
5. Bercovich, E. Long-term health effects in adults born during the Holocaust / E. Bercovich, L. Keinan-Boker, S.M. Shasha // Isr. Med. Assoc. J. – 2014 Apr. – Vol. 16, N 4. – P. 203–207.
6. Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia / J. I. Koenig [et al.] // Behav. Brain Res. – 2005 Jan. – Vol. 156, N 2. – P. 251–261.
7. Аллостатическая нагрузка на беременных крыс и особенности регуляции тонуса коронарных сосудов их половозрелого потомства / А. Н. Федченко [и др.] // Вестн. ВГМУ. – 2015. – Т. 14, № 5. – С. 32–38.
8. p38 MAP kinase inhibitor reverses stress-induced myocardial dysfunction in vivo / F. Chen [et al.] // J. Appl. Physiol. (1985). – 2009 Apr. – Vol. 106, N 4. – P. 1132–1141.
9. Systolic myocardial velocity alterations in the growth-restricted fetus with cerebroplacental redistribution / L. U. Larsen [et al.] // Ultrasound Obstet. Gynecol. – 2009 Jul. – Vol. 34, N 1. – P. 62–67.
10. Хронический непредсказуемый стресс у беременных крыс и здоровье их потомства / Л. Е. Беляева [и др.] // Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. – 2016. – Т. 102, № 7. – С. 852–863.
11. Komamura, K. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure / K. Komamura // Cardiol. Res. Pract. – 2013. – Vol. 2013.
12. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function / C. M. Halley [et al.] // Arch. Intern. Med. – 2011 Jun. – Vol. 171, N 12. – P. 1082–1087.
13. Effects of antenatal hypoxia on tissue homeostasis in the myocardium of albino rats: early and delayed

- consequences / S. I. Zubenko [et al.] // Bull. Exp. Biol. Med. – 2014 Jul. – Vol. 157, N 3. – P. 320–323.
14. Prenatal nicotine exposure induces gender-associated left ventricular-arterial uncoupling in adult offspring / Z. Wang [et al.] // Mol. Med. Rep. – 2015. – Vol. 12, N 1. – P. 410–418.
  15. A maternal high salt diet disturbs cardiac and vascular function of offspring / K. Maruyama [et al.] // Life Sci. – 2015 Sep. – Vol. 136. – P. 42–51.
  16. The effects of prenatal stress on expression of CaMK-II and L-Ca<sup>2+</sup> channel in offspring hippocampus / Q. Cai [et al.] // Acta Biochim. Biophys. Sin. (Shanghai). – 2011. – Vol. 43, N 8. – P. 601–606.
  17. Sex steroid hormones matter for learning and memory: estrogenic regulation of hippocampal function in male and female rodents / K. M. Frick [et al.] // Learn. Mem. – 2015 Aug. – Vol. 22, N 9. – P. 472–493.
  18. Gender-specific postnatal demethylation and establishment of epigenetic memory / Y. Reizel [et al.] // Genes. Dev. – 2015 May. – Vol. 29, N 9. – P. 923–933.

Поступила 20.09.2016 г.

Принята в печать 13.10.2016 г.

## References

1. Paradis AN, Gay MS, Wilson CG, Zhang L. Newborn hypoxia/anoxia inhibits cardiomyocyte proliferation and decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart: role of endothelin-1. PLoS One. 2015 Feb 18;10(2):e0116600. doi: 10.1371/journal.pone.0116600
2. Kawamura M, Itoh H, Yura S, Mogami H, Fujii T, Makino H, et al. Isocaloric high-protein diet ameliorates systolic blood pressure increase and cardiac remodeling caused by maternal caloric restriction in adult mouse offspring. Endocr J. 2009;56(5):679–89.
3. Ding Y, Lv J, Mao C, Zhang H, Wang A, Zhu L, et al. High-salt diet during pregnancy and angiotensin-related cardiac changes. J Hypertens. 2010 Jun;28(6):1290–7. doi: 10.1097/HJH.0b013e328337da8f
4. Palinski W, Napoli C. The fetal origins of atherosclerosis: maternal hypercholesterolemia, and cholesterol-lowering or antioxidant treatment during pregnancy influence in utero programming and postnatal susceptibility to atherogenesis. FASEB J. 2002 Sep;16(11):1348–60. doi: 10.1096/fj.02-0226rev
5. Bercovich E, Keinan-Boker L, Shasha SM. Long-term health effects in adults born during the Holocaust. Isr Med Assoc J. 2014 Apr;16(4):203–7.
6. Koenig JJ, Elmer GI, Shepard PD, Lee PR, Mayo C, Joy B, et al. Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia. Behav Brain Res. 2005 Jan;156(2):251–61. doi: 10.1016/j.bbr.2004.05.030
7. Fedchenko AN, Belyaeva LE, Lazuko SS, Ligetskaya IV, Kovzova EI. Allostatic pressure on pregnant rats and the features of the regulation of coronary vessels of mature posterity. Vestn VGMU. 2015;14(5):32–8. (In Russ.)
8. Chen F, Kan H, Hobbs G, Finkel MS. p38 MAP kinase inhibitor reverses stress-induced myocardial dysfunction in vivo. J Appl Physiol (1985). 2009 Apr;106(4):1132–41. doi: 10.1152/japplphysiol.90542.2008
9. Larsen LU, Sloth E, Petersen OB, Pedersen TF, Sorensen K, Uldbjerg N. Systolic myocardial velocity alterations in the growth-restricted fetus with cerebroplacental redistribution. Ultrasound Obstet Gynecol. 2009 Jul;34(1):62–7. doi: 10.1002/uog.6375
10. Belyaeva LE, Fedchenko AN, Lazuko SS, Ligetskaya IV. Chronic unpredictable stress in pregnant rats and the health of their posterity. Ros Fiziol Zhurn im IM Sechenova. 2016;102(7):852–63. (In Russ.)
11. Komamura K. Similarities and Differences between the Pathogenesis and Pathophysiology of Diastolic and Systolic Heart Failure. Cardiol Res Pract. 2013;2013. doi: 10.1155/2013/824135
12. Halley CM, Houghtaling PL, Khalil MK, Thomas JD, Jaber WA. Mortality rate in patients with diastolic dysfunction and normal systolic function. Arch Intern Med. 2011 Jun;171(12):1082–7. doi:10.1001/archinternmed.2011.244
13. Zubenko SI, Yan L, Zhul'kov MO, Lebed'ko OA, Sazonova EN. Effects of antenatal hypoxia on tissue homeostasis in the myocardium of albino rats: early and delayed consequences. Bull Exp Biol Med. 2014 Jul;157(3):320–3. doi: 10.1007/s10517-014-2555-4
14. Wang Z, Ouyang Q, Huang Z, Lin L, Yu E, Ferrari MW. Prenatal nicotine exposure induces gender-associated left ventricular-arterial uncoupling in adult offspring. Mol Med Rep. 2015;12(1):410–8. doi: 10.3892/mmr.2015.3364
15. Maruyama K, Kagota S, Van Vliet BN, Wakuda H, Shinozuka K. A maternal high salt diet disturbs cardiac and vascular function of offspring. Life Sci. 2015 Sep;136:42–51. doi: 10.1016/j.lfs.2015.06.023
16. Cai Q, Zhang B, Huang S, Wang T, Zhou T. The effects of prenatal stress on expression of CaMK-II and L-Ca<sup>2+</sup> channel in offspring hippocampus. Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai). 2011;43(8):601–6. doi: 10.1093/abbs/gmr057
17. Frick KM, Kim J, Tuscher JJ, Fortress AM. Sex steroid hormones matter for learning and memory: estrogenic regulation of hippocampal function in male and female rodents. Learn Mem. 2015 Aug;22(9):472–93. doi: 10.1101/lm.037267.114
18. Reizel Y, Spiro A, Sabag O, Skversky Y, Hecht M, Keshet II, et al. Gender-specific postnatal demethylation and establishment of epigenetic memory. Genes Dev. 2015 May;29(9):923–33. doi: 10.1101/gad.259309.115

Submitted 20.09.2016

Accepted 13.10.2016

**Сведения об авторах:**

Беляева Л.Е. – к.м.н., доцент, заведующая кафедрой патологической физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Федченко А.Н. – м.м.н., преподаватель кафедры патологической физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Лазуко С.С. – к.б.н., доцент, заведующая кафедрой нормальной физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Лигецкая И.В. – ассистент кафедры патологической физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет;

Орехова Н.И. – магистрант кафедры патологической физиологии, Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет.

**Адрес для корреспонденции:** Республика Беларусь, 210023, г. Витебск, пр. Фрунзе, 27, УО «Витебский государственный орден Дружбы народов медицинский университет», кафедра патологической физиологии. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Беляева Людмила Евгеньевна.

**Information about authors:**

*Belyaeva L.E. – Candidate of Medical Sciences, associate professor, head of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Fedchenko A.N. – Master of Medical Sciences, teacher of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Lazuko S.S. – Candidate of Biological Sciences, associate professor, head of the Chair of Normal Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Ligetskaya I.V. – teacher of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University;*

*Orekhova N.I. – MSc (Medicine) student of the Chair of Pathologic Physiology, Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University.*

**Correspondence address:** Republic of Belarus, 210023, Vitebsk, 27 Frunze ave., Vitebsk State Order of Peoples' Friendship Medical University, Chair of Pathologic Physiology. E-mail: lyudm.belyaeva2013@yandex.by – Belyaeva Lyudmila E.